

2/19/1

009214241

WPI Acc No: 1992-341661/199242

XRAM Acc No: C92-151881

Prepn. of 2-aza-bicyclo (2,2,1) hept-5-ene-3-one - by  
Diels-Alder reaction of cyclopentadiene and methanesulphonyl cyanide  
followed by hydrolytic removal of the methanesulphonyl group

Patent Assignee: LONZA LTD (LONZ ); LONZA AG (LONZ )

Inventor: GRIFFITHS G; PREVIDOLI F; GRIFFITH G

Number of Countries: 016 Number of Patents: 009

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 508352	A1	19921014	EP 92105933	A	19920406	199242 B
CA 2065192	A	19921009	CA 2065192	A	19920406	199252
US 5200527	A	19930406	US 92863683	A	19920401	199316
JP 5097804	A	19930420	JP 9284140	A	19920406	199320
EP 508352	B1	19950215	EP 92105933	A	19920406	199511
DE 59201376	G	19950323	DE 501376	A	19920406	199517
			EP 92105933	A	19920406	
IE 66754	B	19960207	IE 921097	A	19920406	199615
IL 101534	A	19960723	IL 101534	A	19920408	199636
JP 3077366	B2	20000814	JP 9284140	A	19920406	200043

Priority Applications (No Type Date): CH 911034 A 19910408

Cited Patents: 4.Jnl.Ref

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
EP 508352	A1	G	5	C07D-221/22	
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK FR GB IT LI LU NL					
CA 2065192	A			C07D-471/08	
US 5200527	A		3	C07D-209/52	
JP 5097804	A		3	C07D-209/52	
EP 508352	B1	G	6	C07D-221/22	
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK FR GB IT LI LU NL					
DE 59201376	G			C07D-221/22	Based on patent EP 508352
IE 66754	B			C07D-471/08	
IL 101534	A			C07D-221/04	
JP 3077366	B2		3	C07D-209/52	Previous Publ. patent JP 5097804

Abstract (Basic): EP 508352 A

The prepn. of 2-azabicyclo(2.2.1)hept-5-ene-3-one (I) comprises (a) reacting 1,3-cyclopentadiene (II) with methane sulphonyl cyanide (III) in a Diels Alder reaction to give 3-methane sulphonyl-2-aza-bicyclo(2.2.1)hepta-2,5-diene (IV) and (b) hydrolysing (IV) to give (I). (IV) is a new cpd..

USE/ADVANTAGE - (I) is a bicyclic lactam which can be used as the starting material in the synthesis of carbocyclic nucleoside analogues which have antiviral and chemotherapeutic properties and are thus of interest as potential antitumour agents. The process gives (I) simply and in good yields, using relatively cheap starting materials and does not produce a lot of waste

Dwg.0/0

Abstract (Equivalent): EP 508352 B

Process for the preparation of 2-azabicyclo-(2.2.1)hept-5-en-3-one, characterised in that 1,3-cyclopentadiene is reacted in a Diels-Alder reaction with methanesulphonyl cyanide to give 3-methanesulphonyl-2-aza-bicyclo-(2.2.1)hepta-2,5-diene which is subsequently hydrolysed to 2-azabicyclo-(2.2.1)hept-5-en-3-on.

Dwg.0/0

Abstract (Equivalent): US 5200527 A

Prodn. of 2-azabicyclo(2.2.1) hept-5-en-3-one (I) comprises reacting 1,3-cyclopentadiene with methanesulphonyl cyanide in a

Diels-Alder reaction in an inert solvent at -50 to +100, pref. -20 to +40 deg. C.

The 3-methoanesulphonyl-2-azabicyclo(2.2.1) hepta-2,5-diene produced is then hydrolysed, pref. without isolating, to give (I). Hydrolysis is pref. carried out using an acid, esp. acetic acid.

USE - (I) is an intermediate for carboxylic nucleoside analogues. These are useful as antivirals and potential antitumour agents.

Dwg.0/0

Title Terms: PREPARATION; AZA; BI; CYCLO; HEPTA; ENE; ONE; DIELS; ALDER; REACT; CYCLOPENTADIENE; METHANESULPHONYL; CYANIDE; FOLLOW; HYDROLYSIS; REMOVE; METHANESULPHONYL; GROUP

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-209/52; C07D-221/04; C07D-221/22; C07D-471/08

International Patent Class (Additional): C07D-201/02

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D04

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* D011 D690 J5 J521 L9 L941 M280 M320 M412 M511 M520 M530 M540 M720  
M903 M904 N209 N213 N234 N235 N252 N306 N312 N315 N333 N343 N361  
N421 N511 N512 N513 R23399-P 00994

\*02\* D011 D690 K0 K4 K442 M210 M211 M271 M281 M320 M412 M511 M520 M530  
M540 M710 M903 M904 9242-05801-N 00994

Ring Index Numbers: 00994

Specific Compound Numbers: R23399-P

Generic Compound Numbers: 9242-05801-N

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

---

© 2001 The Dialog Corporation plc

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 508 352 B1**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**(45) Veröffentlichungstag der Patentschrift: **15.02.95**(51) Int. Cl.<sup>8</sup>: **C07D 221/22, C07D 201/02**(21) Anmeldenummer: **92105933.3**(22) Anmeldetag: **06.04.92**

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

(54) **Verfahren zur Herstellung von 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on.**(30) Priorität: **08.04.91 CH 1034/91**(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**14.10.92 Patentblatt 92/42**(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die  
Patenterteilung:  
**15.02.95 Patentblatt 95/07**(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK FR GB IT LI LU NL**

(56) Entgegenhaltungen:

**CHEMICAL ABSTRACTS**, vol. 111, no. 5, 31.  
Juli 1989, Columbus, Ohio, US;abstract no.  
39161P, O. CAAMANO: 'An approach... the  
synthesis of 2-azabicy-  
clo[2.2.1]hept-5-ene-3-one' Seite 581 ;Spalte 2  
;

**JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY** Bd. 39,  
Nr. 4, 25. März 1973, Seiten 564 - 566; J.C.  
LAGT AND A.M. LEUSEN: 'Diels-Alder Cy-  
closadditions of Sulfonyl Cyanides with Cy-  
clopentadiene. Synthesis of 2-Azabicy-  
clo[2.2.1]hepta-2,5-dienes'

(73) Patentinhaber: **LONZA AG**  
(Geschäftsleitung: 4002 Basel)  
**CH-3945 Gampel/Wallis (CH)**

(72) Erfinder: **Griffiths, Gareth, Dr.**  
**Bäretstrasse 6**  
**Visp (Kanton Wallis) (CH)**  
Erfinder: **Prevoldi, Felix, Dr.**  
**Blelastrasse 49**  
**Brig (Kanton Wallis) (CH)**

(74) Vertreter: **Weinhold, Peter, Dr. et al**  
**Patentanwälte Dipl.-Ing. G. Dannenberg**  
**Dr. P. Weinhold**  
**Dr. D. Gudel**  
**Dipl.-Ing. S. Schubert**  
**Dr. P. Barz**  
**Slegfriedstrasse 8**  
**D-80803 München (DE)**

**EP 0 508 352 B1**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

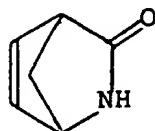
JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY Bd. 43,  
Nr. 12, 9. Juni 1978, Seiten 2311 - 2320; S.  
DULAGE AND R. VINCE: 'Synthesis of Carbo-  
cyclic Aminocleosides'

J. CHEM SOC., PERKIN I Bd. 1977, Nr. 8,  
Seiten 874 - 884; J.R. MALPASS AND N.J.  
TWEDDLE: 'Reaction of Chlorosulphonyl Iso-  
cyanate with 1,3-Dienes'

J. ORG. CHEM. 1993, 58, 6129-6131

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (±)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on (I).

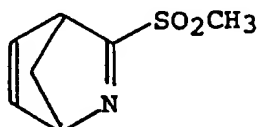


I

2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on ist ein bicyclisches Lactam, das als Ausgangsmaterial für die Synthese von carbocyclischen Nucleosidanalogen geeignet ist (S.Daluge und R.Vince, J.Org. Chem. 43, S.2311 (1978)). Solche Nucleosidanaloga sind wegen ihrer antiviralen und chemotherapeutischen Eigenschaften als potentielle Antitumormittel von Interesse. Eine bekannte Synthese von 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on geht von 1,3-Cyclopentadien aus, das mit Chlorsulfonylisocyanat in einer 1,2-Addition ein bicyclisches N-Chlorsulfonyl-β-lactam bildet, welches sich in das entsprechende 1,4-Additionsprodukt umlagert und durch hydrolytische Abspaltung der N-Chlorsulfonyl-Gruppe in schlechter Ausbeute (27,5%) die Zielverbindung liefert (J.R.Malpass und N.J.Tweddle, J.Chem.Soc. Perkin I, 1977, S.874). Eine weitere bekannte Synthese beruht auf der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien mit p-Toluolsulfonylcyanid. Hierbei entsteht zunächst ein Tosyl-azanorbornadien, das durch saure oder alkalische Hydrolyse in die Zielverbindung übergeführt wird (J.C.Jagt und A.M.van Larsen, J.Org.Chem. 39, S.564 (1974); S.Daluge und R.Vince, loc.cit.). Nachteile dieses Verfahrens sind die Explosionsneigung von p-Toluolsulfonylcyanid und das ungünstige Mengenverhältnis des Produktes zum Nebenprodukt p-Tolylsulfinyl-p-tolylsulfon. Ausserdem wird das Cyclopentadien in grossem Ueberschuss eingesetzt, der vor der Hydrolyse abdestilliert werden muss.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur Herstellung von 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on bereitzustellen, das von kostengünstigen Edukten ausgehend in einfacher Weise und in guter Ausbeute, ohne grosse Abfallmengen zu produzieren, das gewünschte Produkt liefert. Erfindungsgemäss wird die Aufgabe durch das Verfahren gemäss Patentanspruch 1 gelöst.

Es wurde gefunden, dass sich Cyclopentadien in stöchiometrischer Menge oder einem geringen Ueberschuss glatt mit Methansulfonylcyanid zu dem entsprechenden Diels-Alder-Addukt 3-Methansulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien (II)



II

umsetzt, welches leicht zu 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on hydrolysiert werden kann. Methansulfonylcyanid kann nach bekannten Verfahren aus Methansulfonylchlorid bzw. Natriummethansulfonat hergestellt werden (M.S.A.Vrijland, Org.Synth., Coll.Vol. VI, S.727-730). Die Hydrolyse des Diels-Alder-Addukts kann sowohl unter Säure- als auch unter Basenkatalyse durchgeführt werden, vorzugsweise wird eine Säure als Katalysator eingesetzt.

Besonders bevorzugt sind Carbonsäuren, wie beispielsweise niedrige aliphatische Carbonsäuren, insbesondere Essigsäure.

Die Diels-Alder-Reaktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur von -50 bis +100 °C durchgeführt. Besonders bevorzugt sind Reaktionstemperaturen von -20 bis +40 °C.

Als Lösungsmittel eignen sich grundsätzlich alle Lösungsmittel, die nicht selbst mit einem der Reaktionspartner oder dem Diels-Alder-Addukt reagieren. Vorzugsweise wird ein Lösungsmittel aus der Gruppe der halogenierten aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Chlorbenzol, der aromatischen Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Benzol, Toluol, Xylol, oder der acyclischen oder cyclischen Ether, wie beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert-butylether, Tetrahydrofuran, eingesetzt. Besonders bevorzugt ist Dichlormethan.

Es ist aber auch möglich, das Cyclopentadien selbst als Lösungsmittel zu verwenden, indem es im Ueberschuss eingesetzt wird.

Das Diels-Alder-Addukt 3-Methansulfonyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien kann auf übliche Weise isoliert und gegebenenfalls schonend gereinigt werden, wegen seiner geringen Stabilität wird es jedoch vorzugsweise ohne Isolierung unmittelbar der Hydrolyse unterworfen.

Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens.

5

#### Beispiel 1

##### (±)-3-Methansulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien

- 10 Zu einer Lösung von 10,51 g Methansulfonylcyanid (100 mmol) in 30 ml Dichlormethan wurden innerhalb von 5 min bei -20 °C 7,93 g Cyclopentadien (120 mmol) zudosiert. Die farblose Lösung wurde nach 2 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschliessend abdestilliert, wobei das Diels-Alder-Addukt als gelblicher Feststoff zurückblieb.

Schmp. 52 bis 53 °C

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ    2,10 (d, J=8Hz, 1H)  
    2,28 (d, J=8Hz, 1H)  
    3,15 (s, 3H)  
    4,45 (m, 1H)  
    5,47 (m, 1H)  
 20                                        6,89 (m, 2H)

#### Beispiel 2

##### (±)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on

25

Zu einer Lösung von 3,61 g Methansulfonylcyanid (97%ig, 33,3 mmol) in 30 ml Dichlormethan wurde innerhalb von 5 min eine auf -20 °C abgekühlte Lösung von 2,55 g Cyclopentadien (38,6 mmol) in 10 ml Dichlormethan zudosiert. Die Reaktionstemperatur schwankte dabei zwischen 17 und 22 °C. Die farblose Lösung wurde noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend mit 6 ml Essigsäure versetzt. 30 Innerhalb 1 min wurden 60 ml Wasser zugegeben und das Gemisch mit 30%iger Natronlauge neutralisiert (pH ≈ 8). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockene eingeeengt. Der farblose feste Rückstand wurde bei 30 °C/300 mbar getrocknet.

Ausbeute: 2,54 g, entsprechend 70% der Theorie, bezogen auf Methansulfonylcyanid.

35

Reinheit (GC): ca. 100%

Schmp. 50 bis 53 °C.

#### Patentansprüche

- 40 1. Verfahren zur Herstellung von 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on, dadurch gekennzeichnet, dass 1,3-Cyclopentadien mit Methansulfonylcyanid in einer Diels-Alder-Reaktion zu 3-Methansulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien umgesetzt und anschliessend zu 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on hydrolysiert wird.
- 45 2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydrolyse in Gegenwart einer Säure durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Säure eine Carbonsäure eingesetzt wird.
- 50 4. Verfahren nach Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Carbonsäure Essigsäure eingesetzt wird.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die 55 Diels-Alder-Reaktion in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur von -50 bis +100 °C durchgeführt wird.

6. Verfahren nach Patentanspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Diels-Alder-Reaktion bei einer Temperatur von -20 bis +40 °C durchgeführt wird.
7. Verfahren nach Patentanspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel ein Lösungsmittel aus der Gruppe der halogenierten aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffe, der aromatischen Kohlenwasserstoffe oder der acyclischen oder cyclischen Ether eingesetzt wird.
8. Verfahren nach Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel Dichlormethan eingesetzt wird.
9. Verfahren nach einem oder mehreren der Patentansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das 3-Methansulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien ohne vorherige Isolierung hydrolysiert wird.
10. (±)-3-Methansulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien.

#### Claims

1. Process for the preparation of 2-azabicyclo-[2.2.1]hept-5-en-3-one, characterised in that 1,3-cyclopentadiene is reacted in a Diels-Alder reaction with methanesulfonyl cyanide to give 3-methanesulfonyl-2-aza-bicyclo-[2.2.1]hepta-2,5-diene which is subsequently hydrolyzed to 2-azabicyclo-[2.2.1]hept-5-en-3-one.
2. Process according to claim 1, characterised in that hydrolysis is carried out in the presence of an acid.
3. Process according to claim 2, characterised in that a carboxylic acid is used as the acid.
4. Process according to claim 3, characterised in that acetic acid is used as the carboxylic acid.
5. Process according to one or more of claims 1 to 4, characterised in that the Diels-Alder reaction is carried out in a solvent at a temperature of from -50 to +100 °C.
6. Process according to claim 5, characterised in that the Diels-Alder reaction is carried out at a temperature of from -20 to +40 °C.
7. Process according to claim 5 or 6, characterised in that a solvent from the group consisting of halogenated aliphatic or aromatic hydrocarbons, aromatic hydrocarbons, or acyclic or cyclic ethers is used as the solvent.
8. Process according to claim 7, characterised in that dichloromethane is used as the solvent.
9. Process according to one or more of claims 1 to 8, characterised in that 3-methanesulfonyl-2-azabicyclo-[2.2.1]hepta-2,5-diene is hydrolysed without being previously isolated.
10. (±)-3-Methanesulfonyl-2-aza-bicyclo-[2.2.1]hepta-2,5-diene.

#### Revendications

1. Procédé pour la préparation de 2-azabicyclo [2.2.1]hept-5-ène-3-one, caractérisé en ce que du 1,3-cyclopentadiène est mis à réagir avec du cyanure de méthanesulfonyle au cours d'une réaction Diels-Alder en fournissant du 3-méthanesulfonyl-2-azabicyclo [2.2.1] hepta-2,5-diène et est ensuite hydrolysé en 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-3-one.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hydrolyse s'effectue en présence d'un acide.
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'un acide carboxylique est mis en œuvre en tant qu'acide.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que de l'acide acétique est mis en oeuvre en tant qu'acide carboxylique.
- 5 5. Procédé selon une ou plusieurs des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la réaction Diels-Alder est conduite dans un solvant à une température de -50 à +100 °C.
6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la réaction Diels-Alder s'effectue à une température de -20 à +40 °C.
- 10 7. Procédé selon la revendication 5 ou 6, caractérisé en ce qu'on met en oeuvre en tant que solvant un solvant du groupe des hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques halogénés, des hydrocarbures aromatiques ou des éthers acycliques ou cycliques.
- 15 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que du dichlorométhane est mis en oeuvre en tant que solvant.
9. Procédé selon une ou plusieurs des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le 3-méthanesulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diène est hydrolysé sans isolement préalable.
- 20 10. (±)-3-méthanesulfonyl-2-azabicyclo [2.2.1]hepta-2,5-diène.

25

30

35

40

45

50

55